

Het effect van de $\alpha 7$ nACh receptor agonist GTS-21 op inflammatie en eind-orgaan schade tijdens humane endotoxemie

Gepubliceerd: 11-12-2007 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Het onderzoeken van het effect van oraal toegediend GTS-21 bij gezonde mannelijke proefpersonen op de inflammatie respons en de subklinisch verlopende eind-orgaanschade tijdens het humane endotoxemie model. Het onderzoeken van het effect van LPS...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Nevenaspecten van infecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32321

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Anti-inflammatoire effecten van GTS-21 na LPS

Aandoening

- Nevenaspecten van infecties

Synoniemen aandoening

septische shock, systemische ontstekingsreactie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, CoMentis, Inc., 280 Utah Avenue, Suite 275,

South San Francisco, CA 94080

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cytokines, GTS-21, Inflammatie, Sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Concentratie van TNF na toediening van LPS in de aan of afwezigheid van GTS-21.

Secundaire uitkomstmaten

Concentratie van pro- and anti-inflammatoire cytokines, HMGB-1

α 7AChR and TLR expressie op circulerende monocysten

Leucocyten, C-reactive proteïne concentratie

Ernst van de klinische symptomen, hemodynamische parameters

Ex-vivo TLR stimulatie assays in volbloed om de concentratie cytokines, AChR and TLR expressie te meten.

Circulerende endotheel cellen and markers van endotheel schade (adhesie moleculen).

Urine excretie van markers van proximale (GSTA1-1) en distaal (GSTP1-1) tubulus schade.

Hersen specifieke eiwitten S100 β , NSE, GFAP

Vagale activiteit gemeten middels hart ritme variabiliteit analyse.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De aangeboren immuniteit is de eerste verdedigingslinie van ons lichaam tegen binnendringende microorganismen. Dit strak gereguleerde systeem bestaat uit een

grote verzameling van chemokines, celreceptoren en andere mediators die samenspelen bij de initiële respons op een gegeneraliseerde infectie. In de afgelopen jaren is uit experimenteel onderzoek gebleken dat activatie van het efferente deel van de nervus vagus, de tiende hersenzenuw, een remmend effect heeft op de aangeboren immuunreactie (het zg parasympatische cholinerge anti-inflammatoir effect). In een aantal in vitro studies en in proefdierstudies leidt stimulatie van de nervus vagus tot een afname van de pro-inflammatoir immuunrespons. In een endotoxine model bij proefdieren zorgt vagotomie voor een toename van de pro-inflammatoir cytokines en verergering van de shock.

Het anti-inflammatoir effect van de nervus vagus wordt gemedieerd door de $\alpha 7$ nicotine-acetylcholine receptor ($\alpha 7$ nAChR). Deze receptor bevindt zich op macrofagen en andere cytokine-producerende cellen.

GTS-21 (E-3-(2,4)-dimethoxybenzylidene anabaseine) is een zeer specifieke $\alpha 7$ nAChR agonist, dat is ontwikkeld voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer. Stimulatie van de $\alpha 7$ nAChR receptor door GTS-21 bij proefdieren resulteert in een anti-inflammatoir effect. Het anti-inflammatoir effect van GTS-21 bij mensen in vivo is tot nu toe niet onderzocht.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van het effect van oraal toegediend GTS-21 bij gezonde mannelijke proefpersonen op de inflammatie respons en de subklinisch verlopende eind-orgaanschade tijdens het humane endotoxemie model.

Het onderzoeken van het effect van LPS toediening in de aan- of afwezigheid van GTS-21 bij gezonde mannelijke vrijwilligers op de activiteit van de nervus vagus gemeten middels analyse van de hart ritme variabiliteit.

Onderzoeksopzet

prospectief gerandomiseerde, dubbelblind, placebo gecontroleerde cross-over studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen getest worden in een cross-over design, met een periode van 2-4 weken. Op de dag voor de LPS toediening nemen de proefpersonen 3x150 mg GTS-21 of placebo oraal. Op de dag van het experiment wordt 1 uur voor de toediening van LPS een enkele dosis van 250 mg GTS-21 oraal ingenomen. Voor LPS infusie worden de proefpersonen gehydrateerd met 1.5 l 2.5% glucose/0.45% NaCl in 1 uur. 1 uur na de laatste GTS-21 dosering of placebo wordt eenmalige LPS (afkomstig van E.Coli O:113) intraveneus toegediend (2 ng/kg iv in 1 minuut). Een aparte groep proefpersonen krijgt een identieke dosering LPS en placebo op 2 verschillende tijdstippen met een tussenperiode van 2 tot 4 weken.

Inschatting van belasting en risico

LPS-infusie: Intraveneuze injectie van endotoxine (=LPS) bij gezonde vrijwilligers is een algemeen geaccepteerd model van inflammatie. Meerder Europese en Amerikaanse instituten hebben over dit model gerapporteerd in internationaal vooraanstaande tijdschriften. Wereldwijd hebben duizenden vrijwilligers LPS toegediend gekregen. Nooit is melding gemaakt van een ernstige bijwerking waarvoor hospitalisatie nodig was.

Toediening van GTS-21: in fase I onderzoek bij 87 personen werd oraal GTS-21 goed getolereerd tot doseringen van 450mg/dag verdeeld over 3 giften van 150mg. Dit is ook de dosering en frequentie gebruikt in deze studie. De meest voorkomende bijwerking gerelateerd aan GTS-21 was hoofdpijn wat optrad bij 27% van de personen die GTS-21 kregen toegediend versus 21% van de personen in de placebo groep. Er traden geen serious adverse events of severe adverse events op. 1 persoon had een voorbijgaande, lichte stijging van de leverfunctietesten, zonder tekenen van lever dysfunctie. Op dit moment is een fase II studie in de VS bezig naar het effect van oraal GTS-21 bij ADHD.

Infusen: 1 intra-veneus infuus, 1 intra-arterieel infuus. Na verwijderen goed afdrukken om hematoom te voorkomen.

Bloedafname: gedurende de hele studie maximaal 350 ml

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

gezonde mannen (geen medische voorgeschiedenis, geen medicatiegebruik)

leeftijd 18-35 jaar

niet rokers

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elk medicatiegebruik

Roken

Voorgeschiedenis of symptomen cardiovasculaire ziekte

(Familiaire) voorgeschiedenis cerebrovasculaire ziekte

Voorgeschiedenis van vagale collaps

Hypertensie (RR systolisch >160 mmHg of RR diastolisch >90 mmHg)

Hypotensie (RR systolisch <100 mmHg of RR diastolisch <50 mmHg)

Nierfunctie stoornissen (plasma creatinine >120 μ mol/l)

Lever enzym stoornissen of positieve hepatitis serologie

Positieve HIV test

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2008
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GTS-21
Generieke naam:	E-3-(2,4)-dimethoxybenzylidene anabaseine
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LPS
Generieke naam:	Lipopolysaccharide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2007-006146-17-NL
CCMO	NL20388.091.07